

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-267035

(43)Date of publication of application : 14.10.1997

(51)Int.Cl.

B01J 2/16

B01J 2/00

B01J 2/28

(21)Application number : 08-248678

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 29.08.1996

(72)Inventor : YANO YOSHIAKI
SUNADA KYUICHI

(30)Priority

Priority number : 08 37135 Priority date : 30.01.1996 Priority country : JP

(54) PRODUCTION OF NUCLEAR PARTICLE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a process for production nuclear particles having a sharp grain size distribution and sufficient strength by executing granulation by controlling the liquid drops of a spray liquid to be sprayed in such a manner that the coarse liquid drops having specific grain sizes or above among these liquid drops attain specific vol.% or below while progressing coating.

SOLUTION: This process for producing the nuclear particles comprises executing granulation by spraying the spray liquid contg. a binder while forming a fluidized bed of ray material particles by using a combined type fluidized bed device accompanied with ≥ 1 kinds of rolling, stirring and jetting (including a Wurster type). In such a case, the viscosity of the spray liquid to be sprayed is ≤ 20 centipoises at 20°C and the granulation is executed while the coating is progressed by controlling the coarse liquid drops of the grain size $\geq 30\mu\text{m}$ among the liquid drops of the spray liquid to be sprayed to attain $\leq 10\text{vol.}\%$. The pharmaceuticals contain the resulted nuclear particles, the combined particles of the nuclear particles and functional blank materials and functional particles as well as combined particles. As a result, the nuclear particles having the sharp grain size distribution and the sufficient strength are produced. The nuclear particles are adequately usable as the nuclear particles for designing the combined particles by coating, addition working treatment, etc., on the particle surface by a wet process or dry process for the purposes of adding function, etc., thereto.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] In the manufacture approach of the nuclear particle which performs a granulation while spraying the spray liquid containing a binder, forming the fluid bed of a raw material particle using rolling, stirring, and the compound-die fluid bed equipment accompanied by one or more sorts of a jet (the Wurster format is included) The manufacture approach of the nuclear particle characterized by controlling so that a rough drop with a particle size of 30 micrometers or more becomes below 10 volume % among the drops of the spray liquid with which the viscosity of the spray liquid sprayed is 20 or less centipoises, and is sprayed at 20 degrees C, and] coating.

[Claim 2] the manufacture approach of the nuclear particle characterize by control the amount of spraying of spray liquid in the manufacture approach of the nuclear particle which perform a granulation while spray the spray liquid containing a binder, form the fluid bed of a raw material particle using rolling, stirring, and the compound die fluid bed equipment accompanied by one or more sorts of a jet (the Wurster format be include) so that an exhaust-gas temperature become high 3 degrees C or more from the adiabatic saturation temperature under an equipment installation environment.

[Claim 3] The manufacture approach according to claim 2 characterized by controlling so that a rough drop with a particle size of 30 micrometers or more becomes below 10 volume % among the drops of the spray liquid sprayed.

[Claim 4] The manufacture approach according to claim 2 or 3 that the viscosity of spray liquid is 20 or less centipoises at 20 degrees C.

[Claim 5] claims 1-4 which are those in which spray liquid contains the SSL grade (viscosity is 2.0 to 2.9 centipoise under 20 degrees C with a 2-% of the weight water solution) of hydroxypropylcellulose as a binder at least -- either -- the manufacture approach of a publication.

[Claim 6] claims 1-5 whose ratios (d95/d5) of the particle size (d95) of 95 % of the weight of minus sieve passage accumulation to the particle size (d5) of 5 % of the weight of minus sieve passage accumulation of the last granulation object obtained are 3.0 or less -- either -- the manufacture approach of a publication.

[Claim 7] a claim -- the nuclear particle corned by the manufacture approach of a publication one to 6 either.

[Claim 8] The manufacture approach of the compound-sized particle characterized by making a nuclear particle compound-size by making a coating coat form in the front face by spraying the solution containing a functional material and drying using a nuclear particle according to claim 7.

[Claim 9] The manufacture approach of the compound-sized particle characterized by making a nuclear particle compound-size by blending the functional particle of a particle size smaller than this with a nuclear particle according to claim 7, applying mechanical consolidation and a shear to this, adhering and combining both.

[Claim 10] The compound-sized particle manufactured by the manufacture approach according to claim 8 or 9.

[Claim 11] Pharmaceutical preparation containing a compound-sized particle according to claim

10.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the compound-sized particle obtained by the manufacture approach of the manufacture approach of the nuclear particle which has reinforcement more sharp [particle size distribution] in a detail, and sufficient, the nuclear particle obtained by the list by this manufacture approach, and the compound-sized particle using the nuclear particle, and this manufacture approach, and the pharmaceutical preparation containing these about the nuclear particle obtained by the manufacture approach list of a nuclear particle by this manufacture approach.

[0002]

[Description of the Prior Art] In recent years, the particle engineering which pursued the functionality of a particle by the advance of equipment etc. becomes possible, and positioning of a nuclear particle (heart matter) is very large in it. For example, by coating the surface layer of a nuclear particle (heart matter) with additives (basis), such as a material (functional material) which has functionality, such as emission control, and considering as multilayer structure etc., it is very useful to give functionality and it is used widely.

[0003] However, what is used as a nuclear particle (heart matter) is chosen from additives (basis) in many cases, and there is no example of having performed the particle design, using a principal component or a chief remedy as a nuclear particle not much. It is because it is required the mechanical strength which is extent which breaks at the time of that particle size distribution of a nuclear particle (heart matter) is sharp and coating actuation, or is not powdered, that it is a real ball as much as possible, etc., and this is considered to be the reason nil why such a technical difficulty is big.

[0004] Although it is conquerable to some extent about the problem of these reinforcement, a configuration, and particle size with after treatment, such as a powder cliff, especially about the sharpness of particle size distribution, it is not satisfactory, and considers as the difficult technical problem. Namely, although the granulation object which serves as a nucleus (heart) first by the general corning methods, such as the centrifugal corning method, the rolling corning method, a stirring mixing granulation method, the fluid bed corning method, the extrusion corning method, or a method of corning the compound die accompanied by these one or more sorts, is built Although the width of face of the particle size distribution is broadcloth therefore, the method of dividing this by the screen and preparing the particle of a required particle size as a nuclear particle is usual, time and effort is taken and there is a difficulty that productivity is low.

[0005] therefore, as an additive (basis) used widely for the application as a nuclear particle (heart matter) on an actual particle design for example, the spherical granulation which consists of white soft sugar and a starch system, a purified sucrose system, a lactose, a crystalline cellulose system, etc. like trade name Nonpareil (Freund Industrial make), although the spherical granulation of crystalline cellulose is similarly known like trade name cel FIA (Asahi Chemical Industry Co., Ltd. make) These are divided into a fraction with a desirable particle size of 150 micrometers or more by the screen after granulation, as already stated. It is a usual state to coat a case to build a layer by coating of a principal component or a chief remedy in the upper

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-267035

(43) 公開日 平成9年(1997)10月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 J	2/16		B 0 1 J	2/16
	2/00			2/00
	2/28			2/28
				B

審査請求 未請求 請求項の数11 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平8-248678	(71) 出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22) 出願日	平成8年(1996)8月29日	(72) 発明者	矢野 嘉昭 兵庫県加古川市神野町石守462-22
(31) 優先権主張番号	特願平8-37135	(72) 発明者	砂田 久一 愛知県名古屋市天白区八事山122
(32) 優先日	平8(1996)1月30日	(74) 代理人	弁理士 細田 芳徳
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 核粒子の製造方法

(57) 【要約】

【解決手段】 転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を含むスプレー液を噴霧しながら造粒を行う核粒子の製造方法において、噴霧されるスプレー液の粘度が20℃で20センチポイズ以下であって、噴霧されるスプレー液の液滴のうち粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御しコーティングを進行させながら造粒する核粒子の製造方法、得られた核粒子、核粒子と機能性素材・機能性粒子との複合化粒子、並びに複合化粒子を含有する製剤。

【効果】 本発明によると、粒径分布がシャープで十分な強度を有する核粒子を製造することができる。本発明の核粒子は、機能性付加等の目的で湿式又は乾式で粒子表面にコーティング、付着加工処理等により複合化粒子を設計するための核粒子として好適に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を含むスプレー液を噴霧しながら造粒を行う核粒子の製造方法において、噴霧されるスプレー液の粘度が20℃で20センチポイズ以下であって、噴霧されるスプレー液の液滴のうち粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御しコーティングを進行させながら造粒することを特徴とする核粒子の製造方法。

【請求項2】 転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を含むスプレー液を噴霧しながら造粒を行う核粒子の製造方法において、排気温度が装置設置環境下の断熱飽和温度より3℃以上高くなるようにスプレー液の噴霧量が制御されていることを特徴とする核粒子の製造方法。

【請求項3】 噴霧されるスプレー液の液滴のうち、粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御することを特徴とする請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 スプレー液の粘度が20℃で20センチポイズ以下である請求項2又は3記載の製造方法。

【請求項5】 スプレー液が少なくともヒドロキシプロピルセルロースのSSLグレード（粘度が2重量%水溶液で20℃下で2.0～2.9センチポイズ）を結合剤として含むものである請求項1～4いずれか記載の製造方法。

【請求項6】 得られる最終造粒物の篩下通過累積5重量%の粒径（ d_{55} ）に対する篩下通過累積95重量%の粒径（ d_{95} ）の比（ d_{95}/d_{55} ）が、3.0以下である請求項1～5いずれか記載の製造方法。

【請求項7】 請求項1～6いずれか記載の製造方法により造粒された核粒子。

【請求項8】 請求項7記載の核粒子を用いてその表面に機能性素材を含む溶液を噴霧し乾燥することでコーティング皮膜を形成させることにより核粒子を複合化させることを特徴とする複合化粒子の製造方法。

【請求項9】 請求項7記載の核粒子にこれより小さな粒径の機能性粒子を配合し、これに機械的な圧密、剪断をかけて両者を付着、結合させることにより核粒子を複合化させることを特徴とする複合化粒子の製造方法。

【請求項10】 請求項8または9記載の製造方法により製造された複合化粒子。

【請求項11】 請求項10記載の複合化粒子を含有する製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、核粒子の製造方法並びに該製造方法により得られる核粒子に関し、より詳細には、粒径分布がシャープで十分な強度を有する核粒

子の製造方法、並びに該製造方法により得られる核粒子、その核粒子を用いた複合化粒子の製造方法、該製造方法により得られる複合化粒子、これらを含有する製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、装置等の進歩により粒子の機能性を追求した粒子設計技術が可能となり、その中で核粒子（芯物質）の位置づけは極めて大きくなっている。例えば、核粒子（芯物質）の表面層に放出制御等の機能性を有する素材（機能性素材）などの添加剤（基剤）をコーティングし多層構造等とすることにより、機能性をもたせることは極めて有用であり汎用されている。

【0003】 しかしながら、核粒子（芯物質）として用いるものは添加剤（基剤）の中から選択されることが多く、主成分もしくは主薬を核粒子として用いて粒子設計を行ったという例はあまりない。これは核粒子（芯物質）は粒径分布がシャープであることとコーティング操作時に割れたり粉化したりすることがない程度の機械的強度、また出来るだけ真球であること等が要求されるからであり、このような技術的難点が大きな理由と考えられる。

【0004】 これら強度、形状、粒径の問題については粉がけ等の後処理によりある程度克服できるとはいうものの、特に粒径分布のシャープさについては満足のいくものではなく難しい課題とされている。即ち、遠心造粒法、転動造粒法、攪拌混合造粒法、流動層造粒法、押し出し造粒法、あるいはこれらの1種以上を伴う複合型の造粒法等の一般的造粒法によりまず核（芯）となる造粒物をつくるが、その粒径分布の幅がブロードであるが故に、これを篩により分けて必要な粒径の粒子を核粒子として調製する方法が通常であり、手間がかかり生産性が低いという難点がある。

【0005】 従って、実際の粒子設計の上で核粒子（芯物質）としての用途で汎用される添加剤（基剤）として、例えば商品名ノンパレル（フロイント産業（株）製）の如く白糖・デンプン系、精製白糖系、乳糖・結晶セルロース系等よりなる球状顆粒や、同じく商品名セルフィア（旭化成工業（株）製）の如く結晶セルロースの球状顆粒が知られているが、これらは既に述べたように造粒後、篩により150μm以上の望ましい粒径の画分に分けられたものである。これら核粒子（芯物質）の上層に主成分もしくは主薬のコーティングにより層をつくり、さらにその上に放出制御する目的の場合には、機能性を有する添加剤（基剤）をコーティングして粒子設計するのが常である。この場合、適用する主成分もしくは主薬の含量に限度があるのが難点であり、これが粒子設計上の制限となり、ややもすれば得られた設計粒子もしくは製剤のサイズが大きくなる傾向がみられる。

【0006】 仮に主成分もしくは主薬から核粒子を調製することが可能となれば設計粒子もしくは製剤中の主成

分もしくは主薬の含量を高含量とすることが可能であり、また必要に応じて剤形を小型化することが可能となる大きなメリットがある。

【0007】また主成分もしくは主薬が水溶性の場合には、それほど粒子を細かく粉碎する必要はないが、水に難溶性の場合には溶出性／溶解性を改善する意味で粒子の比表面積を大きくする目的で粉碎により粒子を細かくすることがなされる。この場合に核粒子（芯物質）調製を試みることは1次粒子が小さいことから極めて困難であるとともによりその要望は高い。本発明者らはこのような観点から核粒子（芯物質）の調製に関し、鋭意検討を行った。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】既に本発明者は、粒径が0.2mm以下の微細な造粒物を調製するために転動攪拌流動層造粒法およびワースター噴流層造粒法で高粘性、低粘性の結合剤をスプレー液組成として用いて検討を行い、低粘性の結合力の弱い結合剤を用いることで、出来るだけ粒子表面をコーティングしつつ造粒を行う操作をコントロールしやすいことを見出し、微細な造粒物の製造方法として出願を行っている（WO94/08709号公報）。

【0009】高粘性（高結合力）の結合剤を使用する場合、必要なスプレー液使用量も少なく、造粒の所要時間も短いメリットがあるが、一部急激な造粒が進行し粒子径の大きい粒子や団塊の産生等のため、その粒径分布のシャープさや目的とする粒径の粒子の収率について改善の余地がある。一方、低粘性（低結合力）の結合剤については必要なスプレー液使用量も多く、造粒の所要時間も長くその間に造粒物が物理的衝撃により粉化しやすい欠点はあるが、造粒をできるだけ抑制する意味で操作性は良い。さらに結合剤の展延性、浸透性が良好であるならば粒子表面を効果的にコーティングしながら造粒が進行し、望ましい微細粒子としての特性を有していることを見出している（平成6年度第11回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、p165～170、平成7年度日本薬剤学会第11年会講演要旨集、p94～95）。

【0010】しかしながら、まだ粒子径分布のシャープさにおいては存在する微粉量のため、核粒子（芯物質）としては改善の余地が残されていた。従って、本発明の目的は、粒径分布がシャープで十分な核粒子（芯物質）としての特性を有する造粒物の製造方法、及びその製造方法により得られる核粒子（芯物質）を提供することにある。またこの核粒子（芯物質）を用いてその表面にさらにコーティング等の加工処理を施して複合化粒子を製造することができる。

【0011】

【課題を解決するための手段】このような観点から、これ迄の技術を発展させ主成分もしくは主薬から核粒子（芯物質）を調製することのできる可能性と有用性につ

いて、本発明者らは鋭意検討を行った結果、以下の如く本発明に到達した。即ち、転動攪拌流動層造粒法およびワースター噴流層造粒法での造粒操作を考えたとき、結合剤を含むスプレー液の粗液滴の存在が造粒の支配因子とならないよう、出来るだけシャープな粒径分布を有する微小液滴によりコーティングできるよう制御しつつ造粒を進行させる必要がある。そのためには、結合剤の選択とスプレー液の送液速度、スプレー空気風量の選択が大きな影響を与えること、また装置槽内のスプレー液の噴霧による給気温度の断熱冷却曲線に従った低下の程度を製品温度もしくは排気温度としてコントロールしながら、必要量の結合剤を噴霧することが極めて重要な因子であることを見出した。

【0012】即ち、本発明の要旨は、（1） 転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を含むスプレー液を噴霧しながら造粒を行う核粒子の製造方法において、噴霧されるスプレー液の粘度が20℃で20センチポイズ以下であって、噴霧されるスプレー液の液滴のうち粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御しコーティングを進行させながら造粒することを特徴とする核粒子の製造方法、（2） 転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を含むスプレー液を噴霧しながら造粒を行う核粒子の製造方法において、排気温度が装置設置環境下の断熱飽和温度より3℃以上高くなるようにスプレー液の噴霧量が制御されていることを特徴とする核粒子の製造方法、（3） 噴霧されるスプレー液の液滴のうち、粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御することを特徴とする前記（2）記載の製造方法、（4） スプレー液の粘度が20℃で20センチポイズ以下である前記（2）又は（3）記載の製造方法、（5） スプレー液が少なくともヒドロキシプロピルセルロースのSSLグレード（粘度が2重量%水溶液で20℃下で2.0～2.9センチポイズ）を結合剤として含むものである前記（1）～（4）いずれか記載の製造方法、（6） 得られる最終造粒物の篩下通過累積5重量%の粒径（ $d_{5\%}$ ）に対する篩下通過累積95重量%の粒径（ $d_{95\%}$ ）の比（ $d_{95\%}/d_{5\%}$ ）が、3.0以下である前記（1）～（5）いずれか記載の製造方法、（7） 前記（1）～（6）いずれか記載の製造方法により造粒された核粒子、（8） 前記

（7）記載の核粒子を用いてその表面に機能性素材を含む溶液を噴霧し乾燥することでコーティング皮膜を形成させることにより核粒子を複合化させることを特徴とする複合化粒子の製造方法、（9） 前記（7）記載の核粒子にこれより小さな粒径の機能性粒子を配合し、これに機械的な圧密、剪断をかけて両者を付着、結合させることにより核粒子を複合化させることを特徴とする複合

化粒子の製造方法、(10) 前記(8)または(9)記載の製造方法により製造された複合化粒子、(11)

前記(10)記載の複合化粒子を含有する製剤、に関する。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の核粒子(芯物質)の製造方法は、転動、攪拌および噴流(ワースター形式を含む)の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、原料粒子の流動層を形成しつつ、低粘性、低結合性、展延性、浸透性を有する結合剤を含むスプレー液を噴霧しながらコーティングしつつ造粒を進行させる核粒子の製造方法において、噴霧されるスプレー液の液滴のうち粒径30 μm 以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御されていることを特徴とするものであり、さらには排気温度が装置設置環境下の断熱飽和温度より高くなるよう、3 $^{\circ}\text{C}$ 以上、好ましくは4 $^{\circ}\text{C}$ 以上高くなるようにスプレー液の噴霧量が制御されていることを特徴とするものである。また、本発明の複合化粒子の製造方法は、本発明の核粒子の製造方法により得られた核粒子を用いその表面に機能性素材を含む溶液を噴霧し乾燥することでコーティング皮膜を形成させることにより、あるいは本発明の核粒子にこれより小さな粒径の機能性粒子を配合し、これに機械的な圧密、剪断をかけて両者を付着、結合させることにより製造することができる。本明細書においては、複合化粒子とは本発明の核粒子の表面が機能性素材(粒子)で処理された粒子を意味する。また、本明細書において、本発明の核粒子とは原料粒子(一次粒子)が造粒された造粒体を意味し、各種用途における芯物質として使用できるものであることから、「核粒子(芯物質)」と表示している。

【0014】本発明の核粒子の製造方法に用いられる複合型流動層装置は、転動、攪拌および噴流(ワースター形式を含む)の1種以上を伴う複合型流動層装置であれば特に限定されることなく、公知の装置が使用できる。

【0015】具体的には、例えば、ワースター(グラット社製)、スパイラフロー(フロイント産業(株)製)、マルチプレックス(パウレック(株)製)、スピラコータ(岡田精工(株)製)、アグロマスター(細川ミクロン(株)製)、ニューマルメライザー(不二パウダル(株)製)等が用いられる。

【0016】本発明における具体的な造粒操作を簡単に述べると、例えば、あらかじめ粉碎もしくは未粉碎のかわりでの原料粒子(例えば薬物等)を上記の複合型流動層造粒装置に仕込み、さらに装置内での流動性確保の目的でさらにアエロジル等の流動化改善剤を適宜加えた後、原料粒子の流動層を形成しつつ、低粘性、低結合性、良展延性の特性を備えた結合剤として例えばヒドロキシプロピルセルロースのSSLグレード(HPC-SSL; 20 $^{\circ}\text{C}$ での2重量%水溶液の粘度が2.0~2.9センチポイズ)を少なくとも適当な濃度で含むスプレ

ー液を必要量噴霧すればよい。

【0017】このときスプレーの方式は底部から少し上の位置から下部にむけてのトップスプレーでも、底部から上部にむけてのボトムスプレーでも、また底部において接線方向にむけてのタンジェンシャルスプレーでもかわまないが、各々それぞれの特徴が一般的にみられるので、核粒子(芯物質)設計の対象とする粒子の粒径に応じてボトムまたはタンジェンシャルまたはトップのスプレー様式を選択すればよい。例えば粒径の数十 μm のより小さな粒子で粒径分布のシャープな粒子を得ようとするならばボトムまたはタンジェンシャルスプレー様式を選択すればよい。勿論種々の様式を組み合わせで噴霧することもできる。

【0018】また、スプレー液滴径が微小な程、且つその分布がシャープな程、コーティングしながら徐々に造粒してシャープな粒径分布を有する核粒子(芯物質)を調製するうえで有利なので、適当なスプレー液組成と濃度、スプレー風量を選択すればよい。勿論、スプレーノズルの性能がスプレー液滴に影響を与えるが、通常の装置に用いられているものを吟味して選択すればよい。

【0019】なお、原料粒子(コーティングされたものや造粒進行中のものを含む)の流動層を形成するためには通常、加温された空気等が用いられる。

【0020】原料粒子に関しては特に限定されないが、粉碎等により適当な粒径に調製された薬剤等が用いられる。本発明においては粒径分布が10 μm 以下のシャープな粒度成分を有するようあらかじめ粉碎しておいた方が、造粒物の粒子表面の平滑度が高いという顕著な効果が得られる。勿論、造粒対象である原体が比較的そろった粒径を有する等の理由で粒径の大きい核粒子(芯物質)を調製するうえでは粉碎しないで用いても支障がない場合もあり得る。

【0021】結合剤に関しては低粘性、低結合力、展延性、及び浸透性等の特性を有することが重要であり、このような機能を有するものとして、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を適当な希釈や添加剤等の添加により適宜調製して使用することが考えられるが、ヒドロキシプロピルセルロースのHPC-SSL(日本曹達(株)製; 20 $^{\circ}\text{C}$ での2重量%の水溶液の粘度が、2.0~2.9センチポイズ)が好ましい。

【0022】スプレー液として通常用いる濃度は、上記目的の機能性や操作性の観点から粘性の指標として20 $^{\circ}\text{C}$ での粘度が20センチポイズ以下であることが望ましく、15センチポイズ以下であることがより望ましい。例えばコーティング効率と造粒の所要時間等との兼ね合いで5~8重量%程度のHPC-SSL水溶液(20 $^{\circ}\text{C}$ での粘度が6~15センチポイズ)が好ましく用いられる。

【0023】勿論、上記の結合剤をエタノール等の溶媒

に溶解して用いることも可能であるが、操作性等から水系で使用する事が望ましい。また種々の目的で界面活性剤等の添加剤（基剤）をスプレー液に添加することもできるが、スプレー液の液滴径、粘度、結合力、展延性等の上記目的の機能性を損なわない程度の性質、範囲であることが必要である。

【0024】また目的や操作性等の理由からHPC-SSL水溶液と種々の目的の添加剤（基剤）を含むHPC-SSL水溶液を適宜使い分けすることも可能である。また、連続的もしくは段階的にスプレー液の成分や組成

【0025】スプレー液滴の液滴径分布に関しては、本発明では噴霧されるスプレー液の液滴のうち、粒径30 μ m以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御されていることが好ましく、より好ましくは30 μ m以上の粗液滴が8体積%以下に制御されていることである。このようにスプレー液滴中の粗液滴の割合を低くして出来るだけシャープな粒径分布を有する微小液滴とすることによりコーティングを行いながら造粒を進行させ、得られる核粒子（芯物質）の粒径分布をシャープにすること

【0026】このようにスプレー液の液滴径を制御するには、上記のように結合剤の種類や濃度等によりスプレー液の粘度を調製したり、スプレー液の送液速度やスプレー空気風量を調整したりすること等により行うことができる。

【0027】上記粘度のHPC-SSL水溶液を使用する場合、粗液滴の割合はそれほど高いことはなく、仮に数体積%程度の粗液滴が存在しても結合力がそれほど強くないので造粒の支配因子とはならない。例えばHPC-SSLの5重量%水溶液においては、スプレー空気風量が30～35L/分の条件下で、スプレー液の送液速度の調整により液滴径の平均粒子径（ d_{50} ）は約10 μ m前後で粒径30 μ m以上の粗液滴は5～6体積%以下とすることができる。

【0028】なお、本発明におけるスプレー液の液滴径は、レーザー光散乱式粒度分布測定装置（例えば実施例では東日コンピュータアプリケーションズ（株）製、LSDA-2400Aを使用）により測定されたものをさす。

【0029】勿論、このときのスプレー液の送液速度は流動層内の温度コントロールと密接な関係を有し造粒に極めて大きな影響を与える。即ち、造粒操作時の環境

（温度、湿度）で決まる断熱飽和温度への断熱冷却曲線にそった装置の入口の送風加熱空気温度から製品温度、排気温度への冷却について検討、考察を試みると、排気温度が断熱飽和温度より高くなるにつれ、その時のスプレー液は粒子へのコーティング性の付加の程度を高めながら送液され造粒が進行することが見出された。さらに充分なコーティングが進行しつつ造粒されるためには排

気温度が断熱飽和温度より少なくとも3℃以上、好ましくは4℃以上となるようスプレー液が供給される必要があることを見出した。あまり排気温度が高過ぎるとスプレー液の送液が遅いことを示し、効率的ではなく、スプレー液の液滴の乾燥度が高まり粒子への噴霧および付着が均一に起こらなくなり、不都合をもたらす。従って、排気温度は断熱飽和温度より3～7℃、好ましくは4～7℃高いことがより好ましい。排気温度が断熱飽和温度より低いとスプレー液の供給が過剰であり流動層内の粒子が濡れすぎて流動性が低下し団塊等が生成しトラブルの原因となる。

【0030】勿論、核粒子（芯物質）としての粒径分布のシャープさは上記の低粘性、低結合力、展延性、及び浸透性を有する適当な結合剤を用いることで、上記の操作条件のもとに断熱飽和温度より高い温度でコーティング造粒することにより主薬をベースとした粒径分布のシャープな粒子表面の平滑度の高い核粒子（芯物質）を得ることができる。最も好ましい均一なコーティング造粒を可能とするには、断熱飽和温度より3～7℃、好ましくは4～7℃高く制御する必要がある。即ち、本発明では、低粘性、低結合力、展延性、及び浸透性を有する結合剤、好ましくは、HPC-SSLを用いて粘度が20℃で20センチポイズ以下のスプレー液濃度で排気温度が断熱飽和温度より高くなるよう、好ましくは3～7℃、さらに好ましくは4～7℃高くなるよう送液速度を調整し必要量を噴霧することで、より粒径分布のシャープなかつ粒子表面の平滑度の高い粒子強度のある核粒子（芯物質）を製造することができる。このように底部のディスクローターの攪拌により粉体の転動、攪拌による造粒と粉化のバランスがあるとは言え、断熱飽和温度を考慮した排気温度のコントロールは重要な因子である。もしこのような円滑な排気温度制御がなされなければ団塊ができたりして不均一な造粒が進行することになり、本発明の目的とする核粒子を製造することができなくなる。

【0031】ローターの攪拌速度については、それを適宜調整することにより造粒粒子の粒径分布を調整できる。一般に攪拌速度が高いとより微細な方向に粒径をシフトさせることが可能であるが、このときスプレー条件を結合剤（例えば、HPC-SSL）濃度とスプレー量の視点で考慮することにより微粉の発生を阻止することができ粒径分布をシャープに保つことができる。

【0032】スプレー液の噴霧速度は自ずから上記因子に支配されることになり、低粘性、低結合性で良好な展延性、浸透性を有する結合剤（例えば、HPC-SSL）のスプレー溶液を噴霧することで0.2～0.3mm以上の粒子成長は抑制され、むしろ底部でのローターによる攪拌、転動作用もしくは流動作用による粉化とのバランスはあるが、微粉をコーティング造粒する方向にむける結果となり粒径分布をシャープにする上で良好な

結果をもたらすことになる。

【0033】原料粒子や造粒過程の粒子は底部でディスクローターの回転による攪拌、転動が行われる装置の場合には、底部で攪拌、転動および上部に向かっての流動や下部への下降と動きながらスプレーと流動乾燥を繰り返していくが、底部のディスクローターの回転速度を高くしたり流動層内の空気量をあげることで粒子運動はより活発になり、より微細な方へ粉化がおこる。このような複雑な現象をコントロールすることで希望の粒径の粒子を核粒子（芯物質）として設計、提供できる。

【0034】このように、コーティング、攪拌、造粒、流動、粉化の過程がバランスよく進行することで、表面の平滑度の高い強度のある粒径分布のシャープな微細な核粒子（芯物質）を調製することができる。

【0035】本発明で核粒子（芯物質）として得られる最終造粒物の篩下通過累積5重量%の粒径（ d_{55} ）に対する篩下通過累積95重量%の粒径（ d_{95} ）の比（ d_{95}/d_{55} ）は3.0以下、好ましくは2.8以下であり、さらに好ましくは2.5以下であり、粒径分布はシャープである。

【0036】本発明者による従来の技術では平均粒子径100 μ m付近の領域の粒子設計においては、粉化（微粉）が多く、75 μ m以下の造粒粒子の割合は15～30重量%程度を占めていたが、核粒子（芯物質）をめざした本発明造粒品では15重量%以下と極めて改善されており、核粒子に適当なシャープな粒径分布を有している。

【0037】勿論、さらに粒径の小さな核粒子（芯物質）を調製しようと思えば、粉碎等で出来るだけ小さくした1次粒子に対して本発明の方法を用い、造粒終点を調節することでさらに100 μ m以下の核粒子（芯物質）を調製することが可能であり、これを用いて微小な複合化粒子を設計できる。またより大きな粒径の範囲の核粒子（芯物質）を調製しようと思えば、適当な粒径の原料粒子を用いたり本発明の方法の造粒終点をさらに延長することで、乾燥や流動による粉化と造粒過程のバランスを保ちながら適度な所望する粒径範囲の核粒子を得ることができる。

【0038】このようにして得た核粒子（芯物質）は、複合型の流動層造粒装置（攪拌転動流動層装置、ワースター流動層装置）や遠心流動層造粒装置等を用いて核粒子（芯物質）の表面にさらに種々の目的の機能性をもった添加剤（機能性素材）を含む溶液を噴霧することでコーティング皮膜を形成させ、またはより小さな粒径の機能性粒子を乾式で機械的に圧密、剪断をかけて核粒子

（芯物質）の表面に皮膜を形成させて本発明の複合化粒子を製造することができる。即ち、本発明において複合化粒子とは、核粒子の表面に機能性素材をコーティングしたものや、機能性粒子を付着させたものを意味する。

複合化粒子の製造に用いられる機能性素材または機能性

粒子としては、フィルムコーティング性の機能をもったもの、腸溶性コーティング性の機能をもったもの、胃溶性コーティング性の機能をもったもの、徐放性コーティング性の機能をもったもの、苦味マスキングコーティング性の機能をもったものなどが挙げられるが、本発明にいう機能とは上記のような機能のみに限定されず、糖衣用、光沢用などの機能をも含む広い概念である。

【0039】複合化粒子を製造する場合の装置として、機能性素材を含む溶液を噴霧することでコーティング皮膜を形成させる場合、上記の如く転動、攪拌および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置であれば特に限定されることはなく、核粒子（芯物質）を製造した装置と同じものを使うことができ、同一装置内で製造できるメリットがある。勿論、複合型流動層装置により核粒子（芯物質）を製造後に上記の如くの遠心流動層造粒装置を用いて複合化粒子を調製してもよいし、乾式の複合化装置を用いて調製することもできる。このような乾式の複合化装置としては、メカノフュージョンシステム装置（ホソカワミクロン（株）製）、ハイブリダイゼーションシステム装置（奈良機械（株）製）、シートコンポザー（徳寿工作所（株）製）等が挙げられ、遠心流動層造粒装置としてはCF-グラニュレーター（フロイント産業（株）製）が挙げられる。実際、転動複合型装置マルチプレクス（パウレック（株）製）を用いた湿式複合化およびシートコンポザー（徳寿工作所（株）製）を用いた乾式複合化の実施例からも本発明造粒品の核粒子（芯物質）としての妥当性が確認された。

【0040】本発明はまた、このようにして製造された複合化粒子を含有する製剤をも含む。かかる製剤としては、例えば、速溶性・速吸収性の製剤や徐放性・持続性の製剤等が含まれる。また経口製剤の観点だけではなく、その複合化粒子の粒径によっては、注射や点鼻投与、経肺吸入投与等の用途として利用が可能な製剤をも含むものである。

【0041】核粒子（芯物質）製造のうえで原料粒子の粒径分布はシャープであることが必要であるが、そのための造粒対象の原体については造粒目的とする粒径より小さな適当な粒径を有するものであれば別に制限されるものではない。しかし、粉碎等の手段によりできるだけ微細な粒子に粒径を描えることは転動攪拌造粒法においてコーティング造粒操作による造粒粒子表面の平滑度を保つ上で重要なことである。即ち、たとえ造粒粒子の真球度を高めることができなくとも表面の平滑度を高めることは表面に加工性をもたらす核粒子（芯物質）としての必要な特性になる。

【0042】

【実施例】以下、実施例および比較例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例等によりなら限定されるものではない。実施例1～2と比較

例1は、原料粒子が微細でない場合であり、スプレー液の微小液滴が粒径の大きい原料粒子の表面のコーティングに有効に働いてコーティング造粒が進行している（実施例1～2）が、その排気温度が断熱飽和温度に接近している場合には原料粒子が大きいために団塊が生成しやすい（比較例1）ことを示している。排気温度が断熱飽和温度より少なくとも3℃高い場合にシャープな粒径分布（ d_{95}/d_5 の比が3.0以下）の造粒物が得られている。

【0043】実施例3～4、比較例2は原料粒子が微細な場合であり、スプレー液の微小液滴が微細な原料粒子と衝突もしくは原料粒子を抱え込むかたちで造粒核が形成され少しずつ表面のコーティング造粒が進行し粒子が成長する例を示している。即ち、比較例2では実施例3と同一のスプレー液組成ではば同一の噴霧量と給気温度で造粒を行っているが、その排気温度が断熱飽和温度により近いことでその生成した造粒物の比較品IIの平均粒子径および d_{95}/d_5 の比が実施例3の本発明造粒品IIよりも高い数値になっていることを示している。実施例3では断熱飽和温度と排気温度との差も3℃以上と大きくなり、造粒よりもコーティングの方に有利に働きながら十分なコーティングをしつつ造粒が進行していることを反映している。即ち、本発明造粒品IIIは比較品IIと比べて粒子がしまっていることが示されている。また実施例4は最初にHPC-SSL7%濃度で断熱飽和温度付近でコーティング造粒を進め、さらに途中からHPC-SSL5%濃度で断熱飽和温度より3～5℃程度高い温度で十分なコーティングを進行させつつ造粒によるシャープな粒径分布を有する本発明造粒品IVを得ている例を示している。実施例5～6では本発明造粒品を核粒子（芯物質）として用いた粒子の複合化の例を示した。

【0044】実施例1

1kgの局方エテンザミド（粒径75μm以下が85重量%以上；150μm以上が2重量%以下）に対して20gのアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し転動流動層造粒装置、スピラコータ（岡田精工（株）製）に投入し、60℃に加温した12m³/hrの空気量を流動層内に送風しながら底部で180rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は30℃であった。60℃の温風がスプレーにより断熱冷却曲線に沿って冷却されたときの排気温度が少なくとも34℃以上は確保できるよう5.8～6.5g/分のスプレー速度でトップスプレーで噴霧を行った。スプレーの空気風量は30～35L/分であった。スプレー液の組成はステップ様式で段階的に変化させた。段階的に用いたスプレー液の組成およびスプレー量は順次、以下のとおりの①HPC-SSL8重量%濃度で250gスプレー、②HPC-SSL8重量%、添加剤の親水性界面活性剤の蔗糖脂肪酸エステル

（DKエステルF-160）0.5重量%濃度で210gスプレー、③HPC-SSL8重量%濃度で240gスプレーであった。このようにして中間造粒品を得たが、さらにHPC-SSL5重量%濃度で400gスプレーを行い、造粒を終了した時点で、本発明造粒品Iを得た。本発明造粒品Iは中間造粒品と比べて造粒プロセスで流動しつつ粉化が多少おこっていることで、より小さな粒径の方にシフトしていたが、これは低濃度の結合剤に切り換えた効果と考えられる。排気温度は34～35℃であった。

【0045】ロボットシフター（セイシン企業（株）製、RPS-85）による分析から本発明造粒品Iは約90重量%程度の粒子が粒径75～200μmの間に分布していた（中間造粒品； d_{95} 160μm、本発明造粒品I； d_{95} 114μm、 d_{95}/d_5 比は約2.6であった）。

【0046】実施例2

800gの局方エテンザミド（粒径75μm以下が85重量%以上；150μm以上が2重量%以下）に対して16gのアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し転動流動層造粒装置、スピラコータ（岡田精工（株）製）に投入し、60℃に加温した12m³/hrの空気量を流動層内に送風しながら底部で140rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は32℃であった。60℃の温風がスプレーにより断熱冷却曲線に沿って冷却されたときの排気温度が少なくとも36℃以上は確保できるよう5g/分のスプレー速度でトップスプレーで噴霧を行った。スプレーの空気風量は30～35L/分、排気温度は36～37℃であった。スプレー液の組成はHPC-SSL5重量%濃度で1700gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、本発明造粒品IIを得た。本発明造粒品IIの平均粒子径（ d_{95} ）は144μmであった。 d_{95}/d_5 比は約2.5であった。

【0047】比較例1

800gの局方エテンザミド（粒径75μm以下が85重量%以上；150μm以上が2重量%以下）に対して16gのアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し転動流動層造粒装置、スピラコータ（岡田精工（株）製）に投入し、60℃に加温した12m³/hrの空気量を流動層内に送風しながら底部で140rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は33℃であった。60℃の温風がスプレーにより断熱冷却曲線に沿って冷却されたときの排気温度は34～36℃であり、6g/分のスプレー速度でトップスプレーで噴霧を行った。スプレーの空気風量は30～35L/分であった。スプレー液の組成はHPC-SSL5重量%濃度で1250gの噴

霧を行った時点で造粒を終了し、比較品Iを得た。断熱飽和温度より高めに操作したが原料粒子が微粉碎品でないためか、平均粒子径(d_{50})は $122\mu\text{m}$ であり、粒径の大きい造粒体の生成がみられ粒径分布のシャープさの限界(d_{95}/d_5 比は10以上)が推察された。

【0048】実施例3

局方エテンザミド(粒径 $75\mu\text{m}$ 以下が85重量%以上; $150\mu\text{m}$ 以上が2重量%以下)を粉碎することにより得たエテンザミド微粉碎粒子(平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以下)500gに対して10gのアエロジル#200(日本アエロジル工業(株)製)を添加し、転動流動層造粒装置、マルチプレックス(パウレック(株)製)に投入し、 60°C に加温した $36\text{m}^3/\text{hr}$ の空気を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は 23°C であった。 60°C の温風がスプレーにより断熱冷却曲線に沿って冷却されたときの排気温度は $26\sim 28^\circ\text{C}$ であり、8g/分のスプレー速度でトップスプレーで噴霧した。スプレーの空気風量は20L/分、スプレー液の組成はHPC-SSL7重量%濃度で990gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、本発明造粒品IIIを得た。本発明造粒品IIIの平均粒子径(d_{50})は $117\mu\text{m}$ であり、 d_{95}/d_5 比は約2.8であった。

【0049】比較例2

局方エテンザミド(粒径 $75\mu\text{m}$ 以下が85重量%以上; $150\mu\text{m}$ 以上が2重量%以下)を粉碎することにより得たエテンザミド微粉碎粒子(平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以下)500gに対して10gのアエロジル#200(日本アエロジル工業(株)製)を添加し、転動流動層造粒装置、マルチプレックス(パウレック(株)製)に投入し、 60°C に加温した $36\text{m}^3/\text{hr}$ の空気を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は 23°C であった。 60°C の温風がスプレーにより断熱冷却曲線に沿って冷却されたときの排気温度は $23\sim 24^\circ\text{C}$ であり、10g/分のスプレー速度でトップスプレーで噴霧した。スプレーの空気風量は20L/分であった。スプレー液の組成はHPC-SSL7重量%濃度で990gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、比較品IIを得た。比較品IIの平均粒子径(d_{50})は $148\mu\text{m}$ であり、 d_{95}/d_5 比は約3.3であり、本発明造粒品IIIと比較して、核粒子としての粒子のしまりぐあいに劣っていた。

【0050】実施例4

局方エテンザミド(粒径 $75\mu\text{m}$ 以下が85重量%以上; $150\mu\text{m}$ 以上が2重量%以下)を粉碎することにより得たエテンザミド微粉碎粒子(平均粒子径 $5\mu\text{m}$ 以下)500gに対して10gのアエロジル#200(日

本アエロジル工業(株)製)を添加し、転動流動層造粒装置、マルチプレックス(パウレック(株)製)に投入し、 60°C に加温した $36\text{m}^3/\text{hr}$ の空気を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し、粉体を転動かつ流動させた。このときの装置のおかれている外部環境下での断熱飽和温度は 23°C であった。最初HPC-SSL7重量%濃度で10g/分のスプレー速度で700gの量を噴霧したが、このときの排気温度は $24\sim 25^\circ\text{C}$ であった。次にHPC-SSL5重量%濃度で8g/分のスプレー速度で400gの噴霧を排気温度 $26\sim 27^\circ\text{C}$ 下で行い、本発明造粒品IVを得た。いずれもスプレーの空気風量は20L/分であった。本発明造粒品IVの平均粒子径は $110\mu\text{m}$ であり、 d_{95}/d_5 比は約2.6であった。

【0051】実施例5

実施例1で得た本発明造粒品I(平均粒子径 $114\mu\text{m}$)を核粒子(芯物質)として、10gに対してカルナバワックス粉末を1gまたは2g加えてシートコンポーザー(徳寿工作所(株)製)に投入し、クリアランス1mm、ベッセル20rpm、ロータ2000rpmの条件で材料温度が $40\sim 50^\circ\text{C}$ に加温されるよう30分間高速回転混合させて複合化粒子とし、それぞれの複合化粒子の平均粒子径を比較した。本発明造粒品Iの平均粒子径は $114\mu\text{m}$ 、カルナバワックス1g添加処理品の平均粒子径 $140\mu\text{m}$ 、カルナバワックス2g添加処理品の平均粒子径 $165\mu\text{m}$ であり、核粒子の表面にカルナバワックス粒子が付着し、光沢性、滑沢性が付加された複合化粒子であることが示された。

【0052】実施例6

転動流動層造粒装置、マルチプレックス(パウレック(株)製)で実施例4に従い、本発明造粒品IV(平均粒子径 $110\mu\text{m}$)を得て後、さらに同装置にてこれを原料としてヒドロキシプロピルメチルセルロース/ポリエチレングリコール6000/酸化チタン/水(6/1/1/92)よりなるコーティングスプレー液を5重量%となるよう必要量を噴霧することにより、本発明造粒品IVを核粒子としてその表面にコーティング皮膜を形成した平均粒子径 $160\mu\text{m}$ の複合化粒子を得た。このときのスプレー速度は4g/分、ロータの回転速度は300rpm、送風空気風量は $36\text{m}^3/\text{hr}$ 、給気温度は 75°C 、断熱飽和温度は 25°C 、排気温度は 32°C であった。

【0053】

【発明の効果】本発明の核粒子の製造方法によると、粒径分布がシャープで十分な強度を有する核粒子を製造することができる。当該製造方法により得られる本発明の核粒子は上記のような粒径分布と強度を有するため、機能性付加等の目的で湿式又は乾式で粒子表面にコーティング、付着加工処理等により複合化粒子を設計するための核粒子として好適に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

* 粒子の粒径と篩下通過累積重量%、篩上残留累積重量%

【図1】図1は、実施例1～2、比較例1で得られた核* の関係を示す図である。

【図1】

